

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

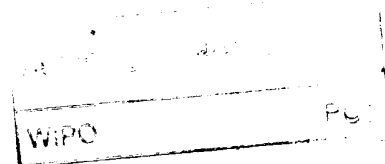


EP 77/906 #
09/856694

EPO-München
39

23. Dez. 1999

Bescheinigung



Das Klinikum der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg in Freiburg/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Hyperforin-Salbe oder -Creme, deren Herstellung und Anwendung"

am 25. November 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol A 61 K 35/78 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 16. Dezember 1999
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Zeichen: 198 54 446.4



LEDERER, KELLER & RIEDERER

Patentanwälte - European Patent Attorneys

DR. A. VANDER WERTH
(1934 - 1974)

DR. FRANZ LEDERER
Dipl.-Chem. München

DR. GÜNTER KELLER
Dipl.-Biol. München

DR. MICHAEL BEST
Dipl.-Chem. München

ANTON FRH. RIEDERER v. PAAR
Dipl.-Ing. Landshut

80538 MÜNCHEN

Prinzregentenstraße 16

Telefon (089) 21 23 99 0

Telefax (089) 21 23 99 22

E-Mail lederer_keller@compuserve.com

25. Nov. 1998
K/T/sm

Klinikum der Albert-Ludwigs-
Universität Freiburg
Hugstetter Str. 49

79106 Freiburg

Hyperforin-Salbe oder -Creme, deren Herstellung und Anwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Hyperforin-Salbe oder -Creme, deren Herstellung und Anwendung.

Hyperforin zählt neben den Hypericinen zu den charakteristischen Inhaltsstoffen des Johanniskrauts (*Hypericum perforatum* L.), das darüber hinaus allgemein im Pflanzenreich vorkommende Inhaltsstoffe wie Flavon- und Flavonolderivate, Rutin, Hyperosid, Xanthonderivate, Amentoflavon, Biapigenin und ätherische Öle enthält.

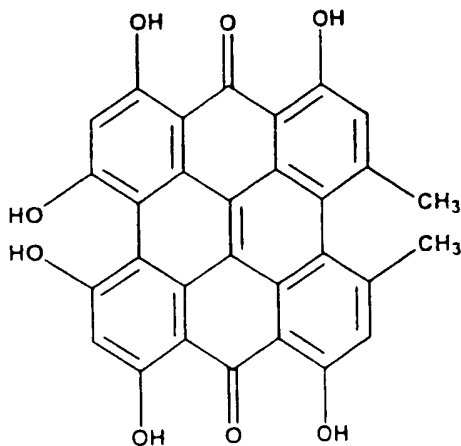
Johanniskraut und Johanniskrautauszüge werden schon seit geraumer Zeit in der Medizin und Volksmedizin als Arzneimittel für verschiedenste Indikationen eingesetzt. Neuerdings wird der Bestandteil Hypericin als Wirkstoff auch isoliert in

Arzneimitteln verwendet (L. Roth, Hypericum, Hypericin, Ecomed Arzneipflanzen-Monographie, Ecomed, Landsberg/Lech, 1990).

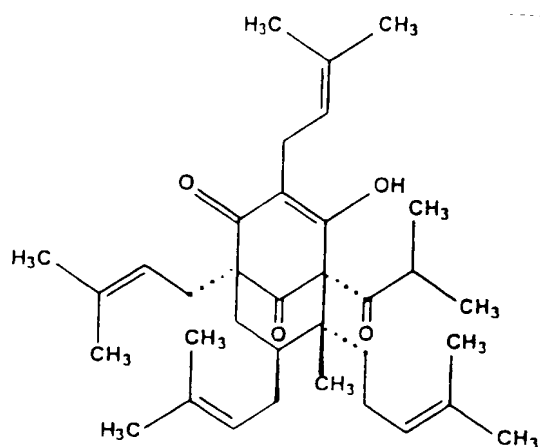
Die Monographie "Hyperici herba (Johanniskraut)", die von der Kommission E des früheren Gesundheitsamtes am 05.12.1984 publiziert wurde, nennt als Anwendungsgebiet für Hypericum-Präparate (intern als Tropfen oder Tabletten): "Psychovegetative Störungen, depressive Verstimmungszustände, Angst und/oder nervöse Unruhe". In zahlreichen plazebokontrollierten Studien wurde die den trizyklischen Antidepressiva vergleichbare antidepressive Wirksamkeit des Johanniskrauts belegt. In naher Zukunft werden diese Indikationen eventuell um Virusinfektionen (insbesondere HIV) erweitert werden.

Als Hausmittel wird insbesondere das Johanniskrautöl zur Wund- und Schmerzbehandlungen und bei Verbrennungen eingesetzt. Eine entzündungshemmende Wirkung des Johanniskrautöls wird ebenfalls beschrieben (L. Roth a.a.O.).

Als Wirkstoff des Johanniskrautöls wurde zunächst aufgrund der charakteristischen roten Farbe und Fluoreszenz des Öls Hypericin angenommen. Die Formel von Hypericin ist im folgenden wiedergegeben:



Neuere Untersuchungen der Zusammensetzung von Johanniskrautöl haben jedoch ergeben, daß es tatsächlich kein Hypericin enthält, sondern sog. Ölhypericine, welche lipophile Lyseprodukte des Hypericins darstellen. Außerdem enthält Johanniskrautöl Hyperforin (P. Maisenbacher et al., *Planta Med.* 58:351-354 (1992)), dessen Formel im folgenden wiedergegeben ist:



Hyperforin hat als Wirkstoff Interesse als antidepressive Substanz erweckt (*Pharmacopsychiatry* 1998, Vol. 31, Supplement 1, Seiten 1-60). Darüber hinaus ist Hyperforin antibakteriell wirksam (A.I. Gurevich et al., *L. Antibiotiki* 16:510-513 (1971)).

Neben Johanniskrautöl sind Salben bekannt, die neben verschiedenen anderen Heilkräutern Hypericum in geringer Konzentration enthalten. Hierzu gehören beispielsweise "Unguentum Truw" zur Wundbehandlung und die Homöopatika "Traumeel S", ein Antiphlogistikum, und "Atemaron N R30", ein Analgetikum/Antirheumatikum. Es ist nicht bekannt, ob diese Salben Hyperforin enthalten. Wegen der Instabilität von Hyperforin muß jedoch davon ausgegangen werden, daß Hyperforin nicht oder nur in geringen Mengen enthalten ist, wenn der Extrakt nicht unter Lichtschutz und Oxidationsschutz hergestellt, aufbewahrt und verarbeitet ist. In einem

handelsüblichen Hypericum-Extrakt (Hyperforat) z.B. ist Hyperforin nicht nachweisbar.

Bei der Behandlung entzündlicher Hauterkrankungen hat das bekannte Johanniskrautöl den Nachteil, daß es aufgrund seines Fettgehalts nur in begrenztem Umfang einsetzbar ist und sich beispielsweise für die Behandlung von Ekzemen nicht eignet. Darüber hinaus sind nur fettlösliche Bestandteile des Johanniskrauts in dem Öl enthalten, nicht jedoch beispielsweise Hypericin.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht somit darin, eine pharmazeutische Formulierung zur Verfügung zu stellen, die sich zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen einschließlich Ekzemen eignet und die genannten Nachteile nicht aufweist. Insbesondere soll sich die Formulierung an verschiedene Hautzustände anpassen lassen.

Es wurde nun gefunden, daß diese Aufgabe durch eine topische Salbe oder Creme, die mindestens 15 µg/ml Hyperforin enthält, gelöst wird.

Die Salbe oder Creme sollte eine möglichst hohe Wirkstoffkonzentration enthalten, bevorzugt im Bereich von 20-150 µg/ml Hyperforin, bevorzugter im Bereich von 20-50 µg/ml.

Neben dem Wirkstoff Hyperforin kann die erfindungsgemäße Salbe oder Creme zusätzlich Hypericine als weitere Wirkstoffe enthalten. Die Konzentration der Hypericine in der Salbe oder Creme sollte dabei in Summe mindestens 15 µg/ml, bevorzugt 20-150 µg/ml betragen. Unter Hypericinen werden vorliegend Hypericin und dessen pharmazeutisch wirksamen Derivate verstanden. Hierzu gehört insbesondere Pseudohypericin, das sich von Hypericin dadurch unterscheidet, daß eine Methylgruppe durch Hydroxymethyl ersetzt ist.

Die genannten Wirkstoffe können entweder als Reinsubstanzen in die Salbe oder Creme eingebracht werden oder in Form eines Johanniskrautextrakts definierter Konzentration. Die erfindungsgemäße Salbe oder Creme umfaßt dabei bevorzugt außer Johanniskrautextrakt keine weiteren Pflanzenextrakte.

Beispielsweise eignet sich zur Herstellung der erfindungsgemäßen Salbe oder Creme ein Johanniskrautextrakt, der mindestens 200 µg/ml Hyperforin und mindestens 200 µg/ml Hypericine enthält. Bevorzugt enthält der verwendete Extrakt 200-1000 µg/ml, insbesondere etwa 1000 µg/ml Hyperforin und 200-1000 µg/ml Hypericine. Bei diesen Wirkstoffkonzentrationen im Extrakt sollte die erfindungsgemäße Salbe oder Creme mindestens 5 Gew.-% des Extrakts enthalten. Vorteilhaft kann eine erfindungsgemäße Salbe beispielsweise etwa 15 Gew.-% des Extrakts enthalten und eine erfindungsgemäße Creme etwa 10 Gew.-% des Extrakts.

Der auf Hyperforin und Hypericin standardisierte Gesamtextrakt sollte ein ethanolischer oder ein mit Ethanol versetzter Extrakt sein. Hierbei kann es sich beispielsweise um im Handel erhältliche Gesamtextrakte (Tinkturen) handeln. Prinzipiell sind auch wäßrige Extrakte oder Frischpflanzenauszüge geeignet, insofern sie nach Versetzen mit Ethanol (zur Konservierung und galenischen Kompatibilität) die Anforderungen an den Wirkstoffgehalt erfüllen. Der Ethanolgehalt liegt bevorzugt zwischen 20 und 60 % v/v, bevorzugt bei 40-50% v/v. Diese Anforderungen erfüllt beispielsweise ein Gesamtextrakt der Firma Caelo, der erfindungsgemäß bevorzugt eingesetzt wird und der 240 µg/ml Hyperforin und 300 µg/ml Hypericin enthält.

Die qualitative und quantitative Analyse des für die erfindungsgemäße Salbe oder Creme verwendeten Johanniskrautextrakts erfolgt mittels Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) (P. Maisenbacher et al., Planta Med. 58:351-354 (1992)). Zur Messung der Gesamthypericine wird das

photometrische Verfahren nach dem "Deutschen-Arzneimittel-Codex" (DAC) verwendet.

Die erfindungsgemäße Salbe oder Creme kann neben dem Wirkstoff oder den Wirkstoffen verschiedene pharmazeutisch verträgliche Creme- bzw. Salbengrundlagen umfassen. Hierzu gehören beispielsweise weiße Vaseline, dickflüssiges Paraffin, Wollwachs, Ascorbylpalmitat, Glycerolmonostearat 60, Cetylalkohol, mittelkettige Triglyceride, gelbes Wachs, Propylenglykol, Macrogol-1000-glycerolmonostearat, Zitronensäure und destilliertes Wasser.

Eine bevorzugte erfindungsgemäße Salbe umfaßt etwa 15 Gew.-% Johanniskrautextrakt sowie weiße Vaseline, dickflüssiges Paraffin, Wollwachs und Ascorbylpalmitat jeweils in geeigneter Menge.

Eine bevorzugte erfindungsgemäße Creme umfaßt etwa 10 Gew.-% Johanniskrautextrakt sowie weiße Vaseline, Glycerolmonostearat 60, Cetylalkohol, mittelkettige Triglyceride, gelbes Wachs, Propylenglykol, Macrogol-1000-glycerolmonostearat, Zitronensäure und Wasser jeweils in geeigneter Menge.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung einer topischen Salbe oder Creme, worin man Hyperforin und gegebenenfalls Hypericine oder einen Johanniskrautextrakt, der mindestens 200 µg/ml Hyperforin und mindestens 200 µg/ml Hypericine enthält, so mit üblichen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen vermischt, daß man eine Salbe oder Creme mit einem Mindestgehalt von 15 µg/ml Hyperforin und gegebenenfalls mindestens 15 µg/ml Hypericine erhält.

Bei Verwendung eines Johanniskrautextrakts zur Herstellung der erfindungsgemäßen Salbe oder Creme muß dieser zum Schutz des Hyperforins vor Oxidation bis zu seiner Verarbeitung unter

Schutzgas (z.B. Argon) fest verschlossen und lichtgeschützt aufbewahrt werden.

Die erfindungsgemäße Salbe oder Creme eignet sich zur Behandlung entzündlicher Hauterkrankungen, wobei die Salbe aufgrund der fetten Grundlage bei trockenen, schuppenden Hautveränderungen, die mit Juckreiz oder Entzündungen einhergehen, indiziert ist. Der bevorzugte Wirkstoffgehalt der Salbe (15 Gew.-%) ist etwas höher als der bevorzugte Wirkstoffgehalt der Creme (10 Gew.-%), die sich aufgrund des amphiphilen Charakters besonders zur Behandlung akuter bis subakuter ekzematöser Hautveränderungen eignet.

Die erfindungsgemäße Salbe eignet sich somit insbesondere zur Behandlung von chronischen, auch superinfizierten Ekzemen, Exsikkationsekzemen, hyperkeratotischen Hand- und Fußekzemen, subakute bis chronische atopische Dermatitis (Neurodermitis), Lichen simplex, Kontaktekzemen, Prurigo simplex subacuta und andere Prurigo-Arten und Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ.

Die Creme eignet sich insbesondere zur Behandlung akuter bis subakuter atopischer Dermatitis (Neurodermitits), akuten bis subakuten Kontaktekzemen und Psoriasis guttata sowie zur Nachbehandlung und Rezidivprophylaxe aller Ekzeme.

Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, daß Hypericin proliferationshemmend auf Kerationzyten (HaCaT) und T-Zellen wirkt und in diesen Zellen Apoptose induzieren kann. Diese Wirkung wird teilweise durch die Bildung von Sauerstoffradikalen vermittelt. Hyperforin wirkt ebenfalls ab Konzentrationen von 100 ng/ml proliferationshemmend auf humane Keratinozyten und Lymphozyten.

Wegen der möglichen Photosensibilisierung aufgrund des optionalen Hypericin-Gehalts der erfindungsgemäßen Salbe oder Creme wurde untersucht, ob die lokale Anwendung des

erfindungsgemäßen Hypericin-haltigen Präparats zu sonnenbrandähnlichen Erscheinungen führen kann. Diese Untersuchungen zeigten kein Sonnenbrandrisiko.

Die erfindungsgemäße Salbe oder Creme hat den Vorteil, daß sie von der Grundlage her an verschiedene Hautzustände angepaßt werden kann. So eignet sich die Creme besonders zur Behandlung akuter und subakuter Dermatosen, die Salbe zur Behandlung chronischer Dermatosen. Darüber hinaus können sowohl fettlösliche (Hyperforin) als auch wasserlösliche (Hypericin) Wirkstoffe des Johanniskrauts in eine Salben- bzw. Cremegrundlage eingearbeitet werden. Hierdurch kann eine überlegene Wirkung gegenüber dem bekannten Johanniskrautöl erreicht werden. Außerdem ist die Penetration der Wirkstoffe aus Creme- und Salbengrundlagen im Vergleich zu Ölen besser.

Durch die erfindungsgemäße Salbe oder Creme zur lokalen topischen Anwendung wird das Therapiespektrum entzündlicher Hautkrankheiten, wie z.B. Neurodermitis, entscheidend bereichert. Insbesondere besteht die Möglichkeit der Reduktion der Cortison-Therapie.

Figur 1 zeigt die proliferationshemmende Wirkung der erfindungsgemäßen Creme im Vergleich zu Johanniskrautöl nach Anwendung an gesunden Probanden in vivo (Beispiel 3).

Figur 2 zeigt die proliferationshemmende Wirkung von Hyperforin auf HaCaT-Zellen in vitro (Beispiel 6).

Figur 3 zeigt die proliferationshemmende Wirkung von Hyperforin auf PBMC in vitro (Beispiel 7).

Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern.

Beispiel 1

Eine Johanniskrautsalbe wurde nach folgender Rezeptur hergestellt (Angaben in Gew.-%):

Weiße Vaseline	50.0
Dickflüssiges Paraffin	9.0
Wollwachs	25.0
Ascorbylpalmitat	1.0
Johanniskrautextrakt	15.0
	<hr/>
	100

Die Vaseline, das dickflüssige Paraffin und das Wollwachs wurden im Wasserbad auf 60°C erwärmt und gemischt. Man ließ unter Rühren abkühlen, wobei das Ascorbylpalmitat eingearbeitet wurde, und nach dem Abkühlen wurde das Johanniskrautextrakt (Gesamtextrakt der Firma Caelo (Hyperforin 240 µg/ml, Hypericin 300 µg/ml) eingearbeitet. Die so erhaltene Salbe enthielt 36 µg/ml Hyperforin und 45 µg/ml Hypericin.

Beispiel 2

Nach folgender Rezeptur wurde eine Johanniskrautcreme hergestellt (Angaben in Gew.-%):

Weißes Vaseline	20.0
Glycerolmonostearat 60	4.0
Cetylalkohol	6.0
Mittelkettige Triglyceride	8.0
Gelbes Wachs	4.0
Propylenglykol	10.0
Macrogol-1000-glycerolmonostearat	7.0
Zitronensäure	1.0
Destilliertes Wasser	30.0
Johanniskrautextrakt	10.0
	<hr/>
	100

Die Vaseline, das Glycerolmonostearat 60, der Cetylalkohol, die mittelkettigen Triglyceride und das gelbe Wachs wurden im Wasserbad auf 60°C erhitzt und gemischt. Separat wurde das Macrogol-1000-glycerolmonostearat, das Propylenglykol, das Wasser und die Zitronensäure im Wasserbad auf 60°C erhitzt und dann in die erste Mischung eingearbeitet. Es wurde bis zum Erkalten gerührt und anschließend wurde der Johanniskrautextrakt (Gesamtextrakt der Firma Caelo (Hyperforin 240 µg/ml, Hypericin 300 µg/ml)) eingearbeitet. Die so erhaltene Creme enthielt 24 µg/ml Hyperforin und 30 µg/ml Hypericin.

Beispiel 3

Die immunomodulatorischen Wirkungen der erfindungsgemäßen Präparation auf die Haut wurden ex vivo am Menschen (3x4 Probanden) nach Anwendung der Johanniskrautsalbe aus Beispiel 1 im Vergleich zu Johanniskrautöl untersucht. Hierzu wurden bei freiwilligen Probanden unterschiedlich behandelte Hautproben entnommen und es wurde untersucht, ob die Fähigkeit epidermaler Langerhans-Zellen, Antigen zu präsentieren, beeinflußt wird.

Im einzelnen wurde folgende MECLR (mixed epidermal cell leukocyte reaction) durchgeführt: Bei jeweils 4 Probanden wurden an den Unterarm-Beugeseiten runde Testfelder mit 2 cm Durchmesser mit Johanniskrautöl, Johanniskrautcreme oder der Behandlungsgrundlage behandelt und der Effekt im Vergleich zu unbehandelter Haut untersucht. 100 µL der Testsubstanzen wurden für 24h in Epikutantestkammern appliziert. Danach wurden die Rückstände entfernt und mittels eines Vakuums epidermale Saugblasen erzeugt. Das Blasendach wurde steril mit dem Skalpell abpräpariert und es wurde durch Trypsinbehandlung eine Epidermalzellsuspension (EC) hergestellt. 50.000 EC wurden mit 150.000 T-Zellen (TC) in RPMI-1640 mit 10% fötalem Kälberserum (FCS) mit 1% Penicillin/Streptomycin (alles Gibco) in 96-well Flachboden Mikrotiterplatten (Greiner) für 6 Tage kokultiviert (37°C, 5% CO₂). Dann wurde 1 µCurie/ well ³H-Thymidin (Amersham) zugegeben und die inkorporierte Radioaktivität in einem Szintillationscounter (Canberra-Packard) gemessen. Die gemessene Radioaktivität ist proportional zur DNA-Replikation der Zellen.

Diese Untersuchungen zeigten, daß es durch die erfindungsgemäße Johanniskrautsalbe zu einer Proliferationshemmung kommt. Bei der Anwendung von Johanniskrautöl hingegen kommt es zu einer Proliferationssteigerung (Figur 1).

Diese Ergebnisse sprechen für eine antientzündliche Wirkung der erfindungsgemäßen Johanniskrautsalbe, die beim Öl nicht nachweisbar war.

Beispiel 4

Bei einem Patienten mit Ekzem wurde in einem Halbseitenversuch ein Unterschenkel für zwei Wochen mit Johanniskrautöl, der andere mit der erfindungsgemäßen Johanniskrautsalbe gemäß Beispiel 1 behandelt. Der mit der Salbe behandelte

Unterschenkel war bei der Kontrolle sehr gut gebessert, der mit dem Öl behandelte Unterschenkel eher verschlechtert.

Beispiel 5

Ein akutes Beugenekezem wurde für zwei Wochen ausschließlich mit der Johanniskrautcreme nach Beispiel 2 behandelt, worunter es zu einer vollständigen Abheilung kam.

Beispiel 6

Dieses Beispiel zeigt die proliferationshemmende Wirkung von Hyperforin auf Keratinozyten. HaCaT-Zellen wurden in Keratinozyten-Medium mit 10% fötalem Kälberserum (FCS) mit 1 % Penicillin/Streptomycin (alles Gibco) kultiviert (37° C, 5% CO₂). Subkonfluente Kulturen wurden mit EDTA-Trypsin (Gibco) abgelöst, 3x in PBS gewaschen und in einer Dichte von 20.000/well in 96-well Flachboden Mikrotiterplatten (Greiner) weiter für 24h kultiviert (bis zur Adhärenz). Danach wurde frisch in DMSO gelöstes Hyperforin (HWI-Analytik) für 24h dazugegeben. Dann wurde 1 µCurie/ well ³H-Thymidin (Amersham) zugegeben und die inkorporierte Radioaktivität in einem Szintillationscounter (Canberra-Packard) gemessen. Die gemessene Radioaktivität ist proportional zur DNA-Replikation der Zellen. Die Ergebnisse für Hyperforinkonzentrationen von 0 bis 100 µg/ml sind in Figur 2 wiedergegeben, wobei cpm counts per minute bedeutet. Es zeigt sich, daß es bei einer Hyperforinkonzentration von 100 µg/ml zu einer praktisch vollständigen Proliferationshemmung kommt.

Beispiel 7

Dieses Beispiel zeigt die proliferationshemmende Wirkung von Hyperforin auf mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMC). PBMC wurden durch Dichtegradient-Zentrifugation mit Ficoll (Seromed) aus heparinisiertem Blut gewonnen. Die PBMC

wurden 3x in PBS gewaschen und in RPMI-1640 mit 10% fötalem Kälberserum (FCS) mit 1% Penicillin/Streptomycin (alles Gibco) in einer Dichte von 200.000/well in 96-well Flachboden Mikrotiterplatten (Greiner) für 24h kultiviert (37° C, 5% CO₂). Danach wurden die Zellen mit 1 µg/mL Phytohämagglutinin (PHA) (Wellcome) stimuliert und es wurde frisch in DMSO gelöstes Hyperforin (HWI-Analytik) für 24h dazugegeben. Dann wurde 1 µCurie/ well ³H-Thymidin (Amersham) zugegeben und die inkorporierte Radioaktivität in einem Szintillationscounter (Canberra-Packard) gemessen. Die gemessene Radioaktivität ist proportional zur DNA-Replikation der Zellen. Die Ergebnisse für Hyperforinkonzentrationen von 0 bis 100 µg/ml sind in Figur 3 wiedergegeben, wobei cpm counts per minute bedeutet. Es zeigt sich, daß bereits geringe Konzentrationen von Hyperforin proliferationshemmend auf PBMC wirken und es bei einer Konzentration von 100 µg/ml zu einer praktisch vollständigen Proliferationshemmung kommt.

Klinikum der Albert-
Ludwigs-Universität Freiburg

Patentansprüche

1. Topische Salbe oder Creme, enthaltend mindestens 15 µg/ml Hyperforin.
2. Salbe oder Creme nach Anspruch 1, enthaltend 20-150 µg/ml, bevorzugt 20-50 µg/ml Hyperforin.
3. Salbe oder Creme nach einem der vorhergehenden Ansprüche, enthaltend zusätzlich mindestens 15 µg/ml Hypericine.
4. Salbe oder Creme nach Anspruch 3, enthaltend mindestens 5 Gew.-% Johanniskrautextrakt, der mindestens 200 µg/ml Hyperforin und mindestens 200 µg/ml Hypericine enthält.
5. Salbe oder Creme nach Anspruch 4, worin der Johanniskrautextrakt 200-2000 µg/ml, bevorzugt etwa 1000 µg/ml Hyperforin und 200-2000 µg/ml Hypericine enthält.
6. Salbe oder Creme nach Anspruch 4 oder 5, worin der Johanniskrautextrakt 20-60 % v/v Ethanol enthält.
7. Salbe nach einem der Ansprüche 3-6, enthaltend etwa 15 Gew.-% Johanniskrautextrakt sowie eine übliche Salbengrundlage.
8. Creme nach einem der Ansprüche 3-6, enthaltend etwa 10 Gew.-% Johanniskrautextrakt sowie eine übliche Cremegrundlage.
9. Verfahren zur Herstellung einer topischen Salbe oder Creme nach einem der Ansprüche 1-8, worin man Hyperforin und gegebenenfalls Hypericine oder einen Johanniskrautextrakt, der

mindestens 200 µg/ml Hyperforin und mindestens 200 µg/ml Hypericine enthält, so mit üblichen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen vermischt, daß man eine Salbe oder Creme mit einem Mindestgehalt von 15 µg/ml Hyperforin und gegebenenfalls 15 µg/ml Hypericine erhält.

10. Verwendung einer Salbe oder Creme nach einem der Ansprüche 1-8 zur Behandlung entzündlicher Hautkrankheiten.

11. Verwendung nach Anspruch 10, worin eine Salbe nach einem der Ansprüche 1-8 zur Behandlung von chronischen, auch superinfizierten Ekzemen, Exsikkationsekzemen, hyperkeratotischen Hand- und Fußekzemen, einer subakuten bis chronischen atopischen Dermatitis (Neurodermitis), Lichen simplex, Kontaktekzemen, Prurigo simplex subacuta und anderen Prurigo-Arten und Psoriasis vulgaris vom Plaque-Typ verwendet wird.

12. Verwendung nach Anspruch 10, worin eine Creme nach einem der Ansprüche 1-8 zur Behandlung einer akuten bis subakuten atopischen Dermatitis (Neurodermitis), eines akuten bis subakuten Kontaktekzems, Psoriasis guttata oder zur Nachbehandlung und Rezidivprophylaxe aller Ekzeme verwendet wird.

Klinikum der Albert-
Ludwigs-Universität Freiburg

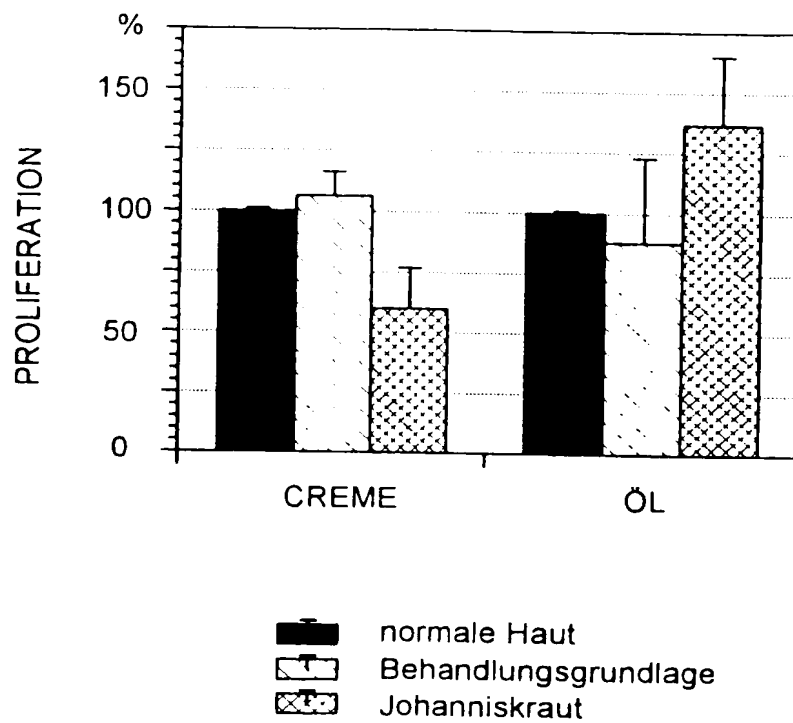
Zusammenfassung

Hyperforin-Salbe oder -Creme, deren Herstellung und Anwendung

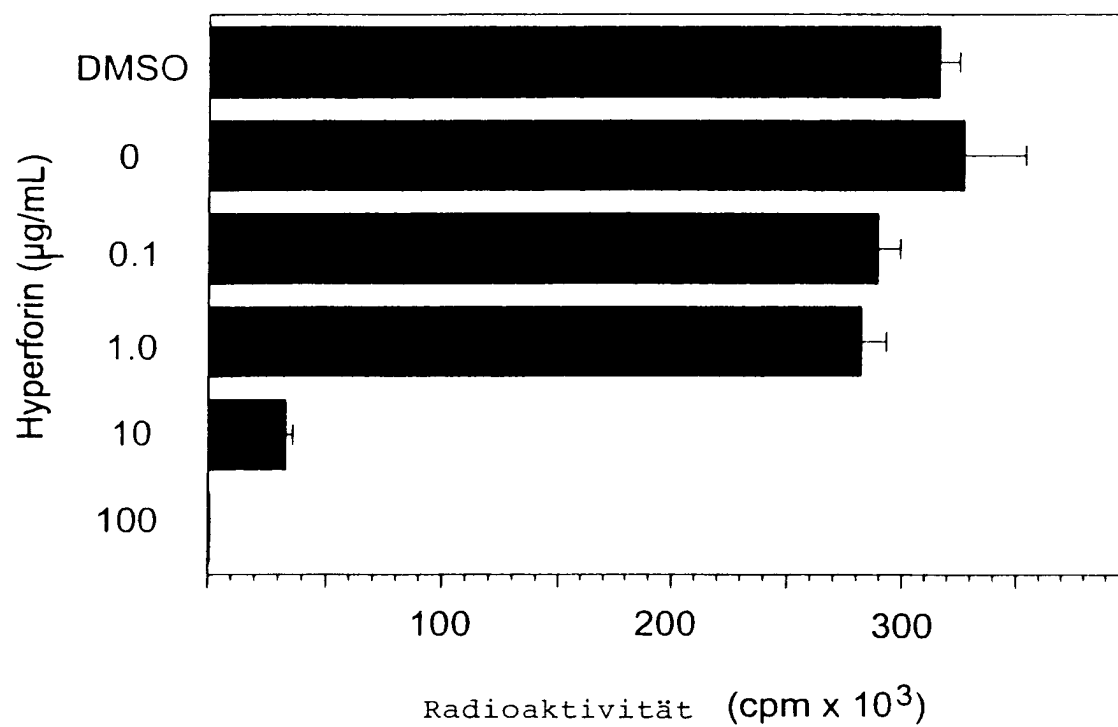
Die Erfindung betrifft eine Hyperforin-haltige Salbe oder Creme, deren Herstellung und Anwendung insbesondere zur Behandlung entzündlicher Hautkrankheiten. Das Hyperforin kann alleine oder in Kombination mit Hypericinen als Reinsubstanz oder in Form eines Johanniskrautextrakts eingesetzt werden.

Figur 1

Klinikum der Albert-
Ludwigs-Universität
Freiburg



Figur 2



Figur 3

